

932.1287

UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE

Re: Application of: Pere DALMASES BARJOAN, et al.
Serial No.: Not yet known
Filed: Herewith
For: PROCESS FOR PREPARING ZOLMITRIPTAN
COMPOUNDS

LETTER RE PRIORITY

Commissioner for Patents
P. O. Box 1450
Alexandria, VA 22313-1450

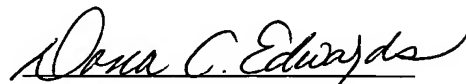
March 8, 2005

Dear Sir:

Applicant hereby claims the priority of Spanish Patent Application No. P-200201873 filed August 7, 2002 through International Patent Application No. PCT/IB2003/003536 filed August 5, 2003. We also enclose herewith a verified English translation of the priority document.

Respectfully submitted,

By:



Dona C. Edwards
Reg. No. 42,507

Steinberg & Raskin, P.C.
1140 Avenue of the Americas, 15th Floor
New York, NY 10036-5803
Telephone: (212) 768-3800
Facsimile: (212) 382-2124
E-mail: sr@steinberggraskin.com

Rec'd PCT/PTO 08 MAR 2005

PCT/IB 03/03536
05.08.03

10/527127



MINISTERIO
DE CIENCIA
Y TECNOLOGIA



Oficina Española
de Patentes y Marcas

REC'D 01 SEP 2003

WIPG PGT

PRIORITY DOCUMENT
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH
RULE 17.1(a) OR (b)

CERTIFICADO OFICIAL

Por la presente certifico que los documentos adjuntos son copia exacta de la solicitud de PATENTE de INVENCION número 200201873, que tiene fecha de presentación en este Organismo el 7 de Agosto de 2002.

Madrid, 11 de marzo de 2003.

El Director del Departamento de Patentes
e Información Tecnológica.

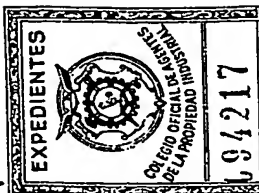
P.D.

M. MADRUGA

BEST AVAILABLE COPY



MINISTERIO
DE CIENCIA
Y TECNOLOGIA



INSTANCIA DE SOLICITUD

NUMERO DE SOLICITUD

P200201873

'02 AGO -7 -9 :50

FECHA Y HORA DE PRESENTACIÓN EN LA O.E.P.M.

FECHA Y HORA PRESENTACIÓN EN LUGAR DISTINTO O.E.P.M.

(4) LUGAR DE PRESENTACIÓN CÓDIGO
MADRID 28

(1) MODALIDAD

☒ PATENTE DE INVENCION ☐ MODELO DE UTILIDAD

(2) TIPO DE SOLICITUD

☐ ADICIÓN A LA PATENTE
☐ SOLICITUD DIVISIONAL
☐ CAMBIO DE MODALIDAD
☐ TRANSFORMACIÓN SOLICITUD PATENTE EUROPEA
☐ PCT: ENTRADA FASE NACIONAL

(3) EXPED. PRINCIPAL O DE ORIGEN:
MODALIDAD
NUMERO SOLICITUD
FECHA SOLICITUD

(5) SOLICITANTE(S): APELLIDOS O DENOMINACIÓN SOCIAL

NOMBRE

NACIONALIDAD

CÓDIGO PAÍS

DNI/CIF

CNAE

PYME

VITA-INVEST, S. A.

ESPAÑOLA

ES

A08450538

(6) DATOS DEL PRIMER SOLICITANTE

DOMICILIO C. Fontsa, 12-14

LOCALIDAD SANT JOAN DESPI

PROVINCIA BARCELONA

PAIS RESIDENCIA ESPAÑA

NACIONALIDAD ESPAÑOLA

OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS
Dpto. SECRETARIA GENERAL
REPROGRAFIA
Panamá, 1 - Madrid 28071

TELEFONO

FAX

CORREO ELECTRONICO

CÓDIGO POSTAL 08970

CÓDIGO PAIS ES

CÓDIGO NACION ES

(7) INVENTOR (ES):

APELLIDOS

NOMBRE

NACIONALIDAD

CÓDIGO PAÍS

ARMENGOL ASPARO
DALMASES BARJOAN

MONTSERRAT
PERE

ESPAÑOLA
ESPAÑOLA

ES
ES

(8)

☐ EL SOLICITANTE ES EL INVENTOR
☒ EL SOLICITANTE NO ES EL INVENTOR O ÚNICO INVENTOR

(9) MODO DE OBTENCIÓN DEL DERECHO:

☒ INVEN. LABORAL ☐ CONTRATO ☐ SUCESIÓN

(9) TÍTULO DE LA INVENCION

PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCIÓN DE UN COMPUESTO FARMACÉUTICAMENTE ACTIVO.

(11) EFECTUADO DEPÓSITO DE MATERIA BIOLÓGICA:

☐ SI

☐ NO

(12) EXPOSICIONES OFICIALES: LUGAR

FECHA

(13) DECLARACIONES DE PRIORIDAD:
PAIS DE ORIGEN

CÓDIGO PAÍS

NÚMERO

FECHA

(14) EL SOLICITANTE SE ACOGE AL APLAZAMIENTO DE PAGO DE TASAS PREVISTO EN EL ART. 162. LEY 11/86 DE PATENTES ☐

(15) AGENTE/REPRESENTANTE: NOMBRE Y DIRECCIÓN POSTAL COMPLETA. (SI AGENTE P.I., NOMBRE Y CÓDIGO) (RELLÉNSE, ÚNICAMENTE POR PROFESIONALES)
Ponti Sales, Adelaida, 388/3, Consell de Cent, 322, Barcelona, Barcelona, 08007, España

(16) RELACIÓN DE DOCUMENTOS QUE SE ACOMPAÑAN:

☒ DESCRIPCIÓN. Nº DE PÁGINAS: 20
☒ Nº DE REIVINDICACIONES: 11
☐ DIBUJOS. Nº DE PÁGINAS:
☐ LISTA DE SECUENCIAS Nº DE PÁGINAS:
☒ RESUMEN
☐ DOCUMENTO DE PRIORIDAD
☐ TRADUCCIÓN DEL DOCUMENTO DE PRIORIDAD
☒ DOCUMENTO DE REPRESENTACIÓN
☒ JUSTIFICANTE DEL PAGO DE TASAS DE SOLICITUD
☐ HOJA DE INFORMACIÓN COMPLEMENTARIA
☐ PRUEBAS DE LOS DIBUJOS
☐ CUESTIONARIO DE PROSPECCIÓN
☒ OTROS: DECL. INV. Y SOP. MAGNET.

FIRMA DEL SOLICITANTE O REPRESENTANTE

Adelaida Ponti Sales

Colegiado Nº 320

(VER COMUNICACIÓN)

FIRMA DEL FUNCIONARIO

NOTIFICACIÓN DE PAGO DE LA TASA DE CONCESIÓN:

Se le notifica que esta solicitud se considerará retirada si no procede al pago de la tasa de concesión; para el pago de esta tasa dispone de tres meses a contar desde la publicación del anuncio de la concesión en el BOPI, más los diez días que establece el art. 81 del R.D. 2245/1986

ILMO. SR. DIRECTOR DE LA OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

Informacion@oepm.es
www.oepm.es

C/ PANAMÁ 1 • 28071 MADRID

NO CUMPLIMENTAR LOS RECUADROS ENMARCADOS EN ROJO



MINISTERIO
DE CIENCIA
Y TECNOLOGÍA



Oficina Española
de Patentes y Marcas

NÚMERO DE SOLICITUD

P20 020 1973

FECHA DE PRESENTACIÓN

RESUMEN Y GRÁFICO

RESUMEN (Máx. 150 palabras)

PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCIÓN DE UN COMPUESTO FARMACÉUTICAMENTE ACTIVO

En particular, zolmitriptán o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que comprende a) Preparación de la sal de diazonio del clorhidrato de anilina (II) seguida de reducción y acidificación para dar la hidrazina (III); b) Reacción in situ del clorhidrato de hidrazina (III) con a-ceto-d-valerolactona, para obtener la hidrazona (IV); c) Indolización de Fischer de la hidrazona (IV), para obtener la piranoindolona de fórmula (V); d) Transesterificación de la piranoindolona (V), para obtener el compuesto (VI), donde R significa alquilo C1-C4 lineal o ramificado; e) Conversión del grupo hidroxilo del compuesto (VI) en dimetilamino, para obtener el indolcarboxilato (VII), donde R significa alquilo C1-C4 lineal o ramificado; f) Saponificación del grupo 2-carboalcoxi del compuesto (VII), para obtener el ácido indolcarboxílico (VIII); g) Descarboxilación del ácido indolcarboxílico (VIII), para obtener el zolmitriptán y, eventualmente, obtener una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

GRÁFICO



12

SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION

21 NÚMERO DE SOLICITUD
P200201873

31 NÚMERO

DATOS DE PRIORIDAD

32 FECHA

33 PAÍS

22 FECHA DE PRESENTACIÓN

62 PATENTE DE LA QUE ES
DIVISIONARIA

71 SOLICITANTE (S)
VITA-INVEST, S. A.

DOMICLIO C. Font Santa, 12-14
SANT JOAN DESPI

NACIONALIDAD ESPAÑOLA
08970 BARCELONA ESPAÑA

72 INVENTOR (ES) MONTSERRAT ARMENGOL ASPARO, PERE DALMASES BARJOAN

51 Int. Cl.

GRÁFICO (SÓLO PARA INTERPRETAR RESUMEN)

54 TÍTULO DE LA INVENCION
PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCIÓN DE UN COMPUESTO
FARMACÉUTICAMENTE ACTIVO.

57 RESUMEN
PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCIÓN DE UN COMPUESTO FARMACÉUTICAMENTE ACTIVO

En particular, zolmitriptán o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que comprende a) Preparación de la sal de diazonio del clorhidrato de anilina (II) seguida de reducción y acidificación para dar la hidrazina (III); b) Reacción in situ del clorhidrato de hidrazina (III) con a-ceto-d-valerolactona, para obtener la hidrazona (IV); c) Indolización de Fischer de la hidrazona (IV), para obtener la piranoindolona de fórmula (V); d) Transesterificación de la piranoindolona (V), para obtener el compuesto (VI), donde R significa alquilo C1-C4 lineal o ramificado; e) Conversión del grupo hidroxilo del compuesto (VI) en dimetilamino, para obtener el indolcarboxilato (VII), donde R significa alquilo C1-C4 lineal o ramificado; f) Saponificación del grupo 2-carboalcoxi del compuesto (VII), para obtener el ácido indolcarboxílico (VIII); g) Descarboxilación del ácido indolcarboxílico (VIII), para obtener el zolmitriptán y, eventualmente, obtener una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

**PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCIÓN DE UN COMPUESTO
FARMACÉUTICAMENTE ACTIVO**

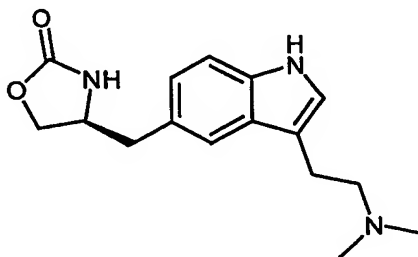
5

Campo de la invención

La presente invención se refiere a un nuevo procedimiento para la obtención de un compuesto farmacéuticamente activo. En particular, se refiere a un
10 procedimiento para la obtención de zolmitriptán.

Antecedentes de la invención

En la patente ES 2104708 se describe una clase de compuestos con un agonismo excepcional por los receptores
15 similares al 5-HT₁ y con una excelente absorción tras la administración oral. Estas propiedades hacen a los compuestos particularmente útiles en la profilaxis y el tratamiento de la migraña, cefalea en racimos y cefalea asociada con trastornos vasculares. Uno de los compuestos
20 preferidos de dicha patente es el (S)-4-[3-(2-dimetilaminoetil)-1H-indol-5-ilmetil]-1,3-oxazolidin-2-ona, conocido bajo la DCI de zolmitriptán, de fórmula (I):



25

(I)

En dicha patente se describe la obtención del
30 zolmitriptán por indolización de Fisher de la

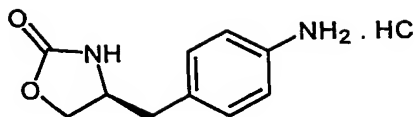
correspondiente fenilhidrazina con un aldehído. Sin embargo, dicho procedimiento requiere una etapa de purificación por columna del producto final, además del uso de reactivos tóxicos como el cloruro de 5 estaño para la obtención de la hidracina y presenta únicamente un rendimiento global del 18%.

Posteriormente en la patente EP 843672 se describe la obtención optimizada del intermedio (S)-4-(4-10 aminobencil)-1,3-oxazolidin-2-ona en un procedimiento "one pot" (es decir, sin el aislamiento de los intermedios) y la obtención del zolmitriptán a partir de este intermedio en un segundo procedimiento "one pot" que comprende la formación de la sal de diazonio del intermedio, seguida de 15 la reacción de Fischer (por adición de 4,4-dietoxi-N,N-dimetilbutilamina). Sin embargo, en dicha patente no se cita el rendimiento obtenido en el procedimiento de obtención del zolmitriptán. En consecuencia, el presente solicitante ha llevado a cabo dicho procedimiento con el 20 fin de reproducirlo y cuantificarlo. El producto final se ha obtenido con rendimientos del orden del 30% y con un elevado contenido en impurezas debido a la realización de la reacción "one pot". Por tanto se trata de un procedimiento no aplicable a escala industrial, tanto por 25 lo que a rendimientos como a impurezas se refiere.

Descripción de la invención

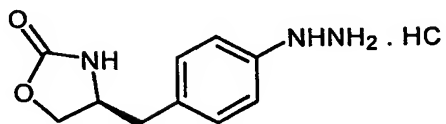
La presente invención proporciona, en un primer 30 aspecto, un nuevo procedimiento para la obtención de zolmitriptán o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que comprende las siguientes etapas:

a) Preparación de la sal de diazonio del 35 clorhidrato de anilina de fórmula (II)



(II)

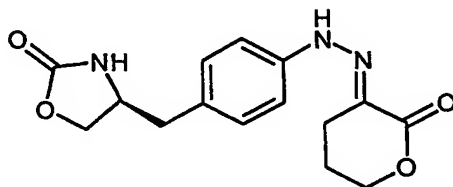
5 seguida de reducción y acidificación para dar la hidrazina de fórmula (III):



(III)

10

b) Reacción *in situ* del clorhidrato de hidrazina de fórmula (III) con α -ceto- δ -valerolactona, para obtener la hidrazona de fórmula (IV):



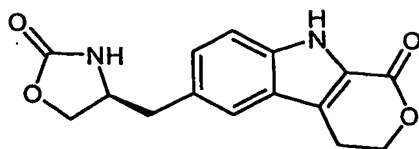
(IV)

15

c) indolización de Fischer de la hidrazona de fórmula (IV), para obtener la piranoindolona de fórmula (V):

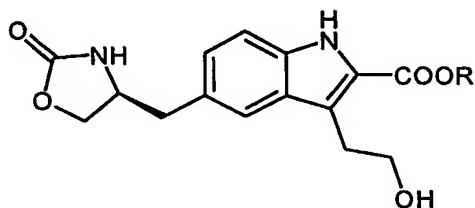
20 (V):

5



(V)

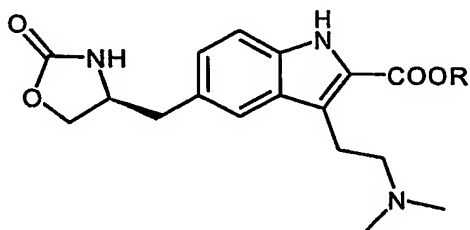
d) Transesterificación de la piranoindolona de fórmula (V), para obtener el compuesto de fórmula (VI):



(VI)

10 donde R significa alquilo C1-C4 lineal o ramificado;

e) conversión del grupo hidroxilo del compuesto de fórmula (VI) en dimetilamino, para obtener el indolcarboxilato de fórmula (VII):



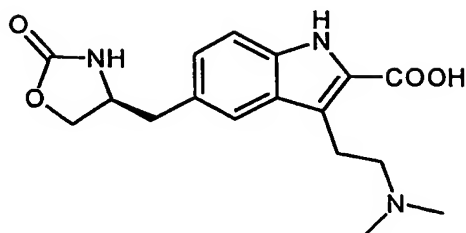
(VII)

15

donde R significa alquilo C1-C4 lineal o ramificado;

20 f) Saponificación del grupo 2-carboalcoxi del compuesto de fórmula (VII), para obtener el ácido

indolcarboxílico de fórmula (VIII):



(VIII)

5

g) Descarboxilación del ácido indolcarboxílico de fórmula (VIII), para obtener el zolmitriptán y, eventualmente, obtener una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

10

A continuación, se describirá con más detalle cada una de las etapas del procedimiento general para la obtención del zolmitriptán.

15

La preparación de la sal de diazonio del clorhidrato de anilina de fórmula (II), en la etapa a), se lleva a cabo por tratamiento de dicho compuesto con nitrito sódico y ácido clorhídrico a baja temperatura. Su posterior reducción se realiza con un sulfito de un metal alcalino seguida de acidificación para obtener la hidrazina de fórmula (III).

20

La reacción del clorhidrato de hidrazina de fórmula (III) con α -ceto- δ -valerolactona, en la etapa b), se lleva a cabo en medio acuoso a una temperatura comprendida entre 10°C y 80°C, preferentemente a temperatura ambiente, y a un pH comprendido entre 0,1 y 4, preferentemente a pH 1. El producto se aísla por métodos convencionales.

30

La etapa c), para obtener el compuesto de fórmula

(V), puede realizarse a temperatura ambiente en el seno de una disolución de cloruro de hidrógeno seco en ácido acético y, a continuación, puede aislarse dicho compuesto por métodos convencionales.

5

Seguidamente, la reacción de transesterificación, de la etapa d), puede llevarse a cabo en una solución alcohólica, preferentemente metanol, y en presencia de un ácido, preferentemente ácido metanosulfónico. El producto
10 se aísla por métodos convencionales.

Alternativamente, la etapa c) y la etapa d) pueden llevarse a cabo como una reacción "one pot" (es decir, sin aislamiento de intermedios). En este caso, la indolización
15 de Fischer de la hidrazona de fórmula (IV) seguida de transesterificación se llevan a cabo en condiciones similares a las descritas en la patente GB 1189064 para la obtención de carboalcoxi-indoles. Así, preferentemente, se
lleva a cabo en el seno de una disolución de cloruro de
20 hidrógeno seco en un alcohol C1-C4 lineal o ramificado (tal como metanol, etanol, etc.). La reacción puede efectuarse a una temperatura comprendida entre 0°C y 80°C, preferentemente entre 60°C y 80°C, para obtener el
compuesto de fórmula (VI), que se aísla por métodos
25 convencionales.

La conversión del grupo hidroxilo del compuesto de fórmula (VI) en un grupo dimetilamino, en la etapa e), se
lleva a cabo, preferentemente, mediante sustitución del
30 grupo hidroxilo por un grupo saliente X y subsiguiente reacción de sustitución del grupo saliente X con dimetilamina. Preferentemente, X es un átomo de halógeno, un grupo mesilato (OMs) o un grupo tosilato (OTs), todavía más preferentemente un grupo tosilato.

35

La sustitución del grupo hidroxilo del compuesto

de fórmula (VI) por un grupo saliente X puede llevarse a cabo por reacción del mismo con cloruro de mesilo o cloruro de tosilo o bien por sustitución de dicho hidroxilo por un halógeno, mediante reactivos 5 convencionales de halogenación. Preferentemente, se lleva a cabo por reacción con cloruro de tosilo. Así, cuando X= OTs, la reacción se lleva a cabo en un disolvente adecuado, tal como diclorometano o tolúeno, en presencia de piridina y de 4-dimetilaminopiridina como catalizador, 10 y cuando X= OMs, la reacción se lleva a cabo en un disolvente adecuado, tal como tetrahidrofurano, en presencia de trietilamina como catalizador. La reacción puede efectuarse a una temperatura comprendida entre 0°C y 50°C, preferentemente a temperatura ambiente. El producto 15 se aísla por métodos convencionales.

La reacción de sustitución del grupo saliente X con dimetilamina transcurre, en el caso de los tosilatos, en condiciones especialmente suaves. Se lleva a cabo en 20 una solución alcohólica o una solución acuosa a una temperatura comprendida entre 0°C y 100°C, preferentemente a 50°C. El producto se aísla por métodos convencionales.

La saponificación del grupo 2-carboalcoxi del 25 compuesto de fórmula (VII), de la etapa f), se lleva a cabo en medio alcalino, preferentemente en una solución alcohólica de hidróxido potásico, y a una temperatura comprendida entre 20°C y 100°C, preferentemente a la temperatura de reflujo. El producto se aísla por métodos 30 convencionales.

La descarboxilación del ácido indolcarboxílico de fórmula (VIII), de la etapa g), se lleva a cabo en presencia de un disolvente inerte de elevado punto de 35 ebullición y un catalizador adecuado, en atmósfera inerte y a una temperatura comprendida entre 180°C y 250°C.

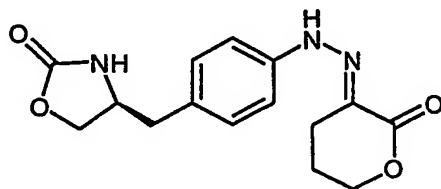
Preferentemente, el disolvente es quinoleina o una mezcla de quinoleina y un disolvente orgánico como trietilenglicol dimetiléter, difeniléter, etc. Como catalizador puede utilizarse cobre en polvo, óxido cuproso, cloruro cuproso, cromito cúprico, pentafluorofenil cobre o la sal cúprica del compuesto de fórmula (VIII) utilizado en una proporción comprendida entre 5% y 10% molar respecto al compuesto de fórmula (VIII). La atmósfera inerte puede crearse por corriente de nitrógeno seco. Preferentemente la reacción se lleva a cabo a 200°C. El producto se aísla por métodos convencionales.

Los productos de partida para la realización del procedimiento descrito anteriormente pueden obtenerse según se indica a continuación.

El clorhidrato de anilina de fórmula (II) puede obtenerse por reducción del correspondiente derivado nitro, según se describe en la patente ES 2104708, y la α -ceto- δ -valerolactona puede obtenerse por descarboxilación de α -etoxalil- γ -butirolactona en H_2SO_4 2N a reflujo.

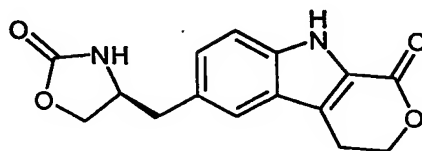
La presente invención también se refiere a los intermedios de síntesis útiles para la obtención del zolmitriptán.

Así, un segundo aspecto de la presente invención es el intermedio de síntesis de fórmula (IV):



(IV)

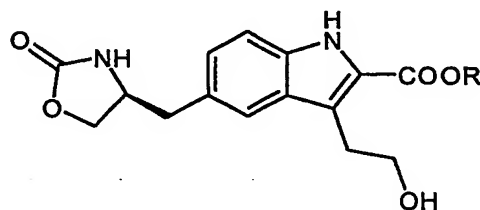
Un tercer aspecto de la presente invención es el intermedio de síntesis de fórmula (V):



5

(V)

Un cuarto aspecto de la presente invención es un intermedio de síntesis de fórmula (VI):



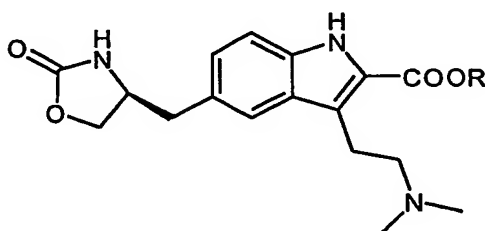
10

(VI)

donde R significa alquilo C1-C4 lineal o ramificado.

15

Un quinto aspecto de la presente invención es un intermedio de síntesis de fórmula (VII):

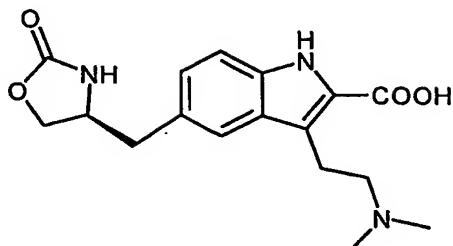


(VII)

20 donde R tiene el significado definido anteriormente.

Un sexto aspecto de la presente invención es el

intermedio de síntesis de fórmula (VIII):



(VIII)

5

Los intermedios de síntesis de fórmulas (IV), (V), (VI), (VII) y (VIII) descritos anteriormente son útiles para la síntesis del zolmitriptán, aunque forma igualmente parte del alcance de protección de la presente invención su utilización en la síntesis de otros productos.

En consecuencia, las etapas descritas anteriormente en el procedimiento general para la obtención del zolmitriptán pueden considerarse procedimientos independientes para la obtención de los productos intermedios de síntesis llevándose a cabo el aislamiento del producto intermedio, en caso necesario.

A continuación, se describen dichas etapas como procedimientos independientes utilizados para la obtención de cada uno de los intermedios de síntesis.

- Un primer procedimiento se refiere a la obtención del intermedio de fórmula (IV), por reacción del clorhidrato de hidrazina de fórmula (III) con α -ceto- δ -valerolactona, de acuerdo con la etapa b) del primer aspecto de la invención.
- Un segundo procedimiento se refiere a la obtención del intermedio de fórmula (V), por indolización de Fischer

de la hidrazona de fórmula (IV), de acuerdo con la etapa c) del primer aspecto de la invención.

- Un tercer procedimiento se refiere a la obtención del
5 intermedio de fórmula (VI), por transesterificación de la piranoindolona de fórmula (V), de acuerdo con la etapa d) del primer aspecto de la invención.
- Un cuarto procedimiento se refiere a la obtención del
10 intermedio de fórmula (VII), por conversión del grupo hidroxilo del compuesto de fórmula (VI) en dimetilamino, de acuerdo con la etapa e) del primer aspecto de la invención.
- 15 - Un quinto procedimiento se refiere a la obtención del intermedio de fórmula (VIII), por saponificación del grupo 2-carboalcoxi del compuesto de fórmula (VII), de acuerdo con la etapa f) del primer aspecto de la invención.

20

A continuación y a título explicativo, aunque no limitativo de la presente invención, se exponen los siguientes ejemplos.

25 EJEMPLOS DE SÍNTESIS

Ejemplo 1: (S)-4-{4-[N'-(2-Oxotetrahidropiran-3-iliden)hidrazino]bencil}-1,3-oxazolidin-2-ona

- 30 Sobre una solución de 9,1 g (39,8 mmoles) de hidrocloreuro de (S)-4-(4-aminobencil)-1,3-oxazolidin-2-ona en 17 ml de agua y 29 ml de HCl concentrado, enfriada a 0°C, se adiciona lentamente una solución de 2,8 g (40,6 mmoles) de nitrito sódico en 12 ml de agua, manteniendo la
35 temperatura de la reacción por debajo de 0°C. La mezcla

se agita a esta temperatura durante 15 minutos. Pasado este tiempo la solución de la sal de diazonio se adiciona rápidamente sobre una solución de 30 g (239 mmoles) de sulfito sódico en 106 ml de agua preenfriada a 0°C bajo 5 atmósfera de nitrógeno. La solución roja se agita a 0°C durante 10 minutos y seguidamente se deja llegar a 65°C en 1 hora. Se agita a 65°C durante 30 minutos, y seguidamente se adicionan 18,2 ml de HCl concentrado. La mezcla se agita a la misma temperatura bajo atmósfera de nitrógeno 10 durante 3 horas y después se deja enfriar a temperatura ambiente. A esta solución se añade una solución de 63,7 mmoles de α -ceto- δ -valerolactona (obtenida por descarboxilación de 11,8 g (63,7 mmoles) de α -etoxalil- γ -butirolactona en 15,2 ml de H₂SO₄-2N a reflujo) y se deja 15 en agitación a temperatura ambiente durante 12 horas. Pasado este tiempo se enfría la mezcla a 0°C y se agita durante 1 hora. Se filtra el precipitado formado, se lava con agua fría y se seca en estufa de aire a 40°C, obteniéndose un sólido blanco que se cristaliza de 20 etanol/agua para dar 10,5 g (87%) de la hidrazona del título como un sólido blanco.

P.f. 223,3-224,7 °C.

25 IR (KBr): 1127 cm⁻¹, 1250 cm⁻¹, 1400 cm⁻¹, 1422 cm⁻¹, 1544 cm⁻¹, 1694 cm⁻¹, 1755 cm⁻¹.

¹H-RMN(200 MHz, DMSO-d₆): 1,99 (m, 2H, γ -lactona); 2,59 (m, 4H, β -lactona y CH₂-benc.); 3,98 (m, 2H, OCH₂); 4,27 (m, 3H, δ -lactona y NHCH); 7,14 (d, 2H, J=8,4 Hz, ar); 7,24 30 (d, 2H, J=8,4 Hz, ar); 7,77 (s, 1H, CONH); 10,03 (s, 1H, NH-hidrazona).

¹³C-RMN(200 MHz, DMSO-d₆): 21,3; 24,5; 52,8; 67,5; 68,2; 114,3; 129,5; 130,2; 130,4; 143,0; 158,8; 162,3.

Ejemplo 2: (S)-6-(2-oxo-1,3-oxazolidin-4-ilmetil)-4,9-dihidro-3H-pirano-[3,4-b]indol-1-ona

3,8 g (12,5 mmoles) de (S)-4-{4-[N'-(2-oxotetrahidropiran-3-iliden)hidrazino]bencil}-1,3-oxazolidin-2-ona se suspenden sobre 32 ml de una solución saturada de cloruro de hidrógeno en ácido acético. A la mezcla de reacción se añaden 10 ml de agua/hielo y se agita a 0°C durante 20 min. Se filtra el precipitado, se lava con agua fría y se seca en estufa de aire a 40°C. El residuo se cristaliza con metanol, para proporcionar 3,3 g (92%) del indol del título un sólido cristalino amarillo.

P.f. 215-217 °C.

IR (KBr): 1400, 1705, 1733, 3355 cm⁻¹.

¹H-RMN (200 MHz, DMSO-d₆): 2,85 (t, J=4,8 Hz, 2H, CH₂-benc,); 3,09 (t, J=6,4 Hz, 2H, δ-lactona); 4,04 (m, 2H, OCH₂); 4,26 (m, 1H, NHCH); 4,62 (t, J=6,4 Hz, 2H, γ-lactona); 7,21 (d, J=8,6 Hz, 1H, ar); 7,36 (d, J=8,6 Hz, 1H, ar); 7,55 (s, ar), 7,81 (s, 1H, CONH); 11,88 (s, 1H, NH-indol).

¹³C-RMN (200 MHz, DMSO): 21,0; 53,0; 68,2; 69,2; 112,9; 121,3; 122,2; 122,6; 124,4; 127,9; 128,3; 137,3; 158,8; 160,5.

Ejemplo 3: (S)-3-(2-Hidroxietil)-5-(2-oxo-1,3-oxazolidin-4-ilmetil)-1H-indol-2-carboxilato de metilo

A una suspensión de 500 mg (1,74 mmoles) del de (S)-6-(2-oxo-1,3-oxazolidin-4-ilmetil)-4,9-dihidro-3H-pirano-[3,4-b]indol-1-ona en 10 ml de metanol se adicionan 0,12 ml (1,9 mmoles) de ácido metanosulfónico. La mezcla se

deja en agitación a la temperatura de reflujo durante 3 horas. Se evapora el disolvente a sequedad bajo presión reducida, el residuo se disuelve con 10 ml de una solución saturada de bicarbonato y se extrae 3 veces con 5 diclorometano. Las fases orgánicas reunidas se secan y se evaporan a sequedad, el sólido evaporado se recrystaliza de etanol obteniéndose 517 mg (93%) del éster del título como un sólido amarillo cristalino.

P.f. 178-180 °C.

10 IR (KBr): 1427, 1555, 1695, 1738, 3354 cm^{-1} .

^1H -RMN (200 MHz, DMSO- d_6): 2,85 (m, 2H, CH_2 -benc,); 3,21 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$); 3,60 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$); 3,87 (s, 3H, CH_3); 4,03 (m, 2H, OCH_2); 4,26 (m, 1H, NHCH); 4,67 (t, $J=5,2$ Hz, 1H, OH); 7,13 (d, $J=8,4$ Hz, 1H, ar); 7,33 (d, $J=8,4$ Hz, 15 1H, ar); 7,54 (s, 1H, ar); 7,82 (s, 1H, CONH); 11,47 (s, 1H, NH-indol).

Ejemplo 4: (S)-3-(2-Hidroxietil)-5-(2-oxo-1,3-oxazolidin-4-ilmetil)-1H-indol-2-carboxilato de etilo

20 Se suspenden 9,5 g (31,3 mmoles) de (S)-4-{4-[N'-(2-oxotetrahidropiran-3-iliden)hidrazino]bencil}-1,3-oxazolidin-2-ona sobre 76 ml de una solución 2N de cloruro de hidrógeno en etanol absoluto. La mezcla se deja en agitación a 75 °C durante 30 min. Se evapora el disolvente
25 a sequedad bajo presión reducida, se adicionan 50 ml de una solución saturada de carbonato potásico y se extrae 3 veces con 50 ml de diclorometano. Las fases orgánicas reunidas se secan sobre sulfato sódico anhidro y se evaporan a sequedad. El residuo se recrystaliza de alcohol
30 isopropílico/heptano, para proporcionar 9,25 g (89%) del indol del título. El producto se recrystaliza de metanol para dar un sólido cristalino amarillo.

p.f. 154-156 °C.

IR (KBr): 1244 cm^{-1} , 1688 cm^{-1} , 1744 cm^{-1} , 3300 cm^{-1} .

^1H -RMN (200 MHz, DMSO- d_6): 1,34 (t, $J=7,0$ Hz, 3H, OCH_2CH_3); 2,84 (m, 2H, CH_2 -benc.); 3,20 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$); 3,58 (m, 5 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$); 4,02 (m, 2H, OCH_2); 4,31 (m, 3H, OCH_2CH_3 y NHCH); 4,65 (t, $J=5,4$ Hz, 1H, OH); 7,12 (dd, $J=0,8$ y 8,4 Hz, 1H, ar); 7,33 (d, $J=8,4$ Hz, 1H, ar); 7,52 (s, 1H, ar); 7,81 (s, 1H, CONH); 11,41 (s, 1H, NH-indol).

^{13}C -RMN (200 MHz, DMSO- d_6): 15,0; 29,2; 41,2; 53,7; 60,8; 10 62,4; 68,8; 113,1; 120,6; 121,5; 124,3; 127,4; 128,1; 128,5; 136,0; 159,4; 162,4.

Ejemplo 5: (S)-5-(2-Oxo-1,3-oxazolidin-4-ilmetil)-3-[(2-toluen-4-sulfoniloxi) etil]-1H-indol-2-carboxilato de etilo

A una suspensión en agitación de 4,6 g (13,8 mmoles) del (S)-3-(2-hidroxietil)-5-(2-oxo-1,3-oxazolidin-4-ilmetil)-1H-indol-2-carboxilato de etilo en 42 ml de diclorometano se añaden 4,2 ml de piridina, 3,9 g (20,7 20 mmoles) de cloruro de tosilo, y 170 mg (1,38 mmoles) de dimetilaminopiridina y se continua la agitación a temperatura ambiente durante 20 horas. La mezcla de reacción se vierte sobre 20 ml de HCl-3N preenfriado a 0°C y se extrae dos veces con 40 ml de diclorometano. Las fases 25 orgánicas reunidas se lavan con una solución saturada de cloruro sódico, se secan sobre sulfato sódico anhidro y se evapora el disolvente a sequedad. El sólido evaporado se cristaliza con alcohol isopropílico para dar 6,4 g (95%) del compuesto del título, como un sólido cristalino blanco.

30 P.f. 166,4-168,2 °C.

IR (KBr): 1154 cm^{-1} , 1238 cm^{-1} , 1312 cm^{-1} , 1705 cm^{-1} , 1722 cm^{-1} , 1766 cm^{-1} .

^1H -RMN (200 MHz, DMSO- d_6): 1,28 (t, $J=7,2$ Hz, 3H, OCH_2CH_3); 2,37 (s, 3H, CH_3); 2,82 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OTs}$); 3,32 (t, $J=6,4$ 5 Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{-benc,}$); 4,00 (m, 3H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OTs}$ y NHCH); 4,25 (4H, m, OCH_2CH_3 y OCH_2); 7,13 (d, $J=8,4$ Hz, 1H, ar); 7,38 (m, 6H, ar); 7,82 (s, 1H, CONH); 11,56 (s, 1H, NH-indol).

^{13}C -RMN (200 MHz, DMSO- d_6): 14,3; 21,2; 24,3; 40,6; 53,11; 60,4; 68,2; 70,4; 112,6; 116,5; 120,4; 126,9; 127,3; 127,6; 10 127,8; 129,9; 132,2; 135,2; 144,7; 158,8; 161,4.

Ejemplo 6: (S)-3-(2-Dimetilaminoetil)-5-[2-oxo-1,3-oxazolidin-4-ilmetil]-1H-indol-2-carboxilato de etilo

Una suspensión en agitación de 5 g (10,3 mmoles) de 15 (S)-5-(2-oxo-1,3-oxazolidin-4-ilmetil)-3-[(2-toluen-4-sulfonilo)etil]-1H-indol-2-carboxilato de etilo en 30 ml de una solución 2N de dimetilamina en etanol se agita a 50°C durante 20 horas en un reactor cerrado. Se evapora el disolvente a sequedad, el residuo se disuelve en 20 ml de 20 HCl-2N y se lava tres veces con 15 ml de diclorometano. La fase acuosa lavada se enfría y se ajusta el pH a 12 con una solución de hidróxido sódico al 40% y se extrae tres veces con 30 ml de diclorometano. Las fases orgánicas reunidas se lavan con una solución saturada de cloruro sódico y se 25 secan sobre sulfato sódico anhidro. Se evapora el disolvente a sequedad y el residuo se recrystaliza de acetato de etilo, obteniendose 3,4 g (91%) de la dimetilamina del título, como un sólido amarillo.

P.f. 67-70 °C.

30 IR (KBr): 1333 cm^{-1} , 1711 cm^{-1} , 1745 cm^{-1} .

^1H -RMN (200 MHz, DMSO- d_6): 1,35 (t, $J=7,0$ Hz, 3H, OCH_2CH_3); 2,23 (s, 6H, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$); 2,45 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$); 2,86 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$); 3,18 (m, 2H, CH_2 -benc.); 4,05 (m, 2H, OCH_2); 4,34 (m, 3H, OCH_2CH_3 y NHCH); 7,14 (dd, $J=1,2$ y $8,4$ Hz, 1H, ar); 7,35 (d, $J=8,4$ Hz, 1H, ar); 7,52 (s, 1H, ar); 7,82 (s, 1H, CONH); 11,47 (s, 1H, NH-indol).

^{13}C -RMN (200 MHz, DMSO- d_6): 14,5; 22,5; 40,9; 45,2; 53,1; 60,2; 60,3; 68,1; 112,5; 120,7; 121,1; 123,5; 126,9; 127,5; 127,6; 135,5; 158,8; 161,9.

10

Ejemplo 7: Acido (S)-3-(2-dimetilaminoetil)-5-(2-oxo-1,3-oxazolidin-4-ilmetil)-1H-indol-2-carboxílico

Sobre una solución de 1,4 g (24,9 mmoles) de KOH en 30 ml de etanol se adicionan 2,8 g (7,8 mmoles) de (S)-3-(2-dimetilaminoetil)-5-[2-oxo-1,3-oxazolidin-4-ilmetil]-1H-indol-2-carboxilato de etilo. La solución resultante se calienta a la temperatura de reflujo durante 1 hora. Se enfría y se evapora el disolvente a sequedad. El residuo se disuelve en 6 ml de agua y se lava tres veces con 10 ml de diclorometano. La solución acuosa se enfría a 5°C , se ajusta a pH 6 con ácido acético glacial, se agita durante 30 minutos a esta temperatura y se evapora el agua a sequedad. Se redissuelve el residuo con 30 ml de agua y se adicionan 5g de resina de intercambio iónico (Dowex 50WX8-400). La mezcla se deja en agitación a temperatura ambiente durante 24. Se filtra la resina y se lava con agua. Para la desorción se suspende la resina con 20 ml de una solución acuosa al 10% de amoníaco y se agita a temperatura ambiente durante 5 horas. Pasado este tiempo se filtra y se lava con agua. Se evapora el agua a sequedad bajo presión reducida obteniéndose 7,75 g (94%) del ácido del título, como un sólido cristalino amarillo.

P.f. 230 °C.

IR (KBr): 1342 cm^{-1} , 1403 cm^{-1} , 1587 cm^{-1} , 1739 cm^{-1} , 3430 cm^{-1} .

5

^1H -RMN (200 MHz, DMSO- d_6): 2,47 (s, 6H, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$), 2,87 (m, 4H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$), 3,27 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{-benc,}$); 4,03 (m, 2H, OCH_2); 4,27 (m, 1H, NHCH), 6,98 (d, $J=8,0$ Hz, 1H, ar), 7,27 (d, $J=8,0$ Hz, 1H, ar), 7,41 (s, 1H, ar); 7,83 (s, 1H, CONH), 10 10,95 (s, 1H, NH-indol).

^{13}C -RMN (200 MHz, DMSO- d_6): 21,15; 43,7; 53,3; 59,7; 68,2; 112,1; 113,2; 119,7; 124,4; 126,4; 128,1; 132,2; 134,0; 158,9; 166,2.

15

Ejemplo 8: (S)-4-[3-(2-Dimetilaminoetil)-1H-indol-5-ilmetil]-1,3-oxazolidin-2-ona

1 g (3,02 mmoles) del ácido (S)-3-(2-dimetilaminoetil)-5-(2-oxo-1,3-oxazolidin-4-ilmetil)-1H-indol-2-carboxílico se suspenden en 10 ml de quinoleína seca. Se añaden 20 mg de óxido cuproso y se calienta la suspensión agitada, bajo corriente de nitrógeno seco, hasta 200°C. Se mantiene la mezcla de reacción a esta temperatura hasta que cesa el desprendimiento de CO_2 (15-20 min.). Se deja enfriar hasta temperatura ambiente y la mezcla de reacción se filtra a través de decalite. El filtrado se concentra por destilación a vacío del disolvente, proporcionando un residuo que se disuelve con una solución de ácido succínico y se lava tres veces con 15 ml de diclorometano. La fase acuosa lavada se enfría, se ajusta el pH a 12 con una solución de hidróxido sódico al 40% y se extrae tres veces con 20 ml de diclorometano. Las fases orgánicas reunidas se secan

sobre sulfato sódico anhidro y se evapora el disolvente a sequedad. El residuo se recrystaliza con alcohol isopropílico, obteniéndose 780 mg (90%) del zolmitriptán como un sólido blanco.

5

P.f. 138-140 °C.

IR (KBr): 1237 cm^{-1} , 1443 cm^{-1} , 1743 cm^{-1} .

10 ^1H -RMN (200 MHz, CDCl_3): 2,34 (s, 6H, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$), 2,67 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$), 2,93 (t, 4H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$ y $\text{CH}_2\text{-benc,}$), 4,14 (m, 2H, OCH_2), 4,43 (m, 1H, NHCH); 5,60 (ba, 1H, NH-indol); 6,94 (dd, $J=1,2$ y 8,6 Hz, 1H, ar); 7,01 (d, $J=1,2$ Hz, 1H, ar); 7,28 (d, $J=8,6$ Hz, 1H, ar), 7,37 (s, 1H, ar),
15 8,49 (s, 1H, CONH).

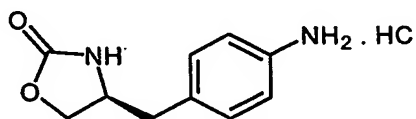
^{13}C -RMN (200 MHz, CDCl_3): 23,5; 41,6; 45,3; 54,3; 60,1; 67,7; 111,6; 113,8; 118,8; 122,4; 122,7; 126,4; 127,8; 135,4; 159,3.

20

REIVINDICACIONES

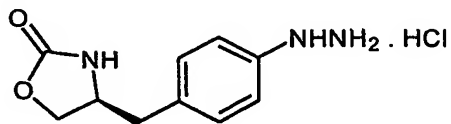
1. Procedimiento para la obtención de un compuesto 5 farmacéuticamente activo, zolmitriptán, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, **caracterizado** por el hecho de que comprende las siguientes etapas:

a) Preparación de la sal de diazonio del 10 clorhidrato de anilina de fórmula (II)



(II)

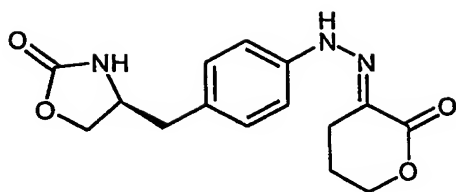
15 seguida de reducción y acidificación para dar la hidrazina de fórmula (III):



(III)

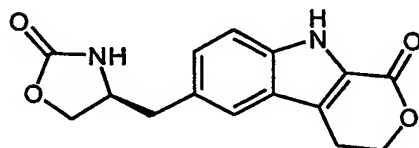
b) Reacción *in situ* del clorhidrato de hidrazina de fórmula (III) con α -ceto- δ -valerolactona, para obtener la hidrazona de fórmula (IV):

22



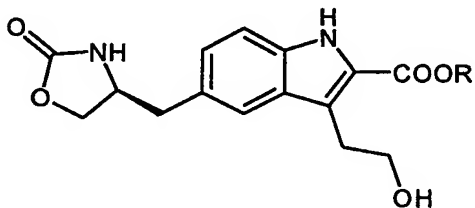
(IV)

c) indolización de Fischer de la hidrazona de fórmula (IV), para obtener la piranoindolona de fórmula (V):



(V)

10 d) Transesterificación de la piranoindolona de fórmula (V), para obtener el compuesto de fórmula (VI):

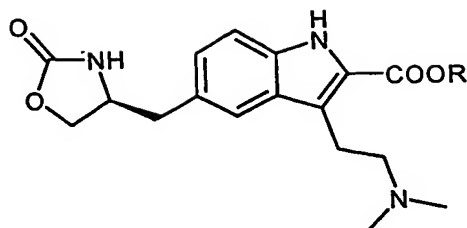


(VI)

15

donde R significa alquilo C1-C4 lineal o ramificado;

20 e) conversión del grupo hidroxilo del compuesto de fórmula (VI) en dimetilamino, para obtener el indolcarboxilato de fórmula (VII):

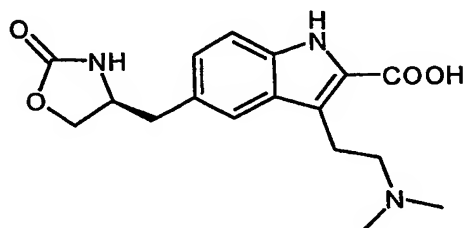


(VII)

5

donde R significa alquilo C1-C4 lineal o ramificado;

f) Saponificación del grupo 2-carboalcoxi del compuesto de fórmula (VII), para obtener el ácido indolcarboxílico de fórmula (VIII):



(VIII)

15

g) Descarboxilación del ácido indolcarboxílico de fórmula (VIII), para obtener el zolmitriptán y,

eventualmente, obtener una sal farmacéuticamente aceptable 20 del mismo.

2. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado por el hecho de que dicha etapa c) se lleva a cabo en el seno de una disolución de cloruro de hidrógeno 25 seco en ácido acético.

3. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado por el hecho de que dichas etapas c) y d) se llevan a cabo en una reacción "one pot".

5

4. Procedimiento según la reivindicación 1 y 3, caracterizado por el hecho de que dichas etapas c) y d) se llevan a cabo en el seno de una disolución de cloruro de hidrógeno seco en un alcohol C1-C4 lineal o ramificado.

10

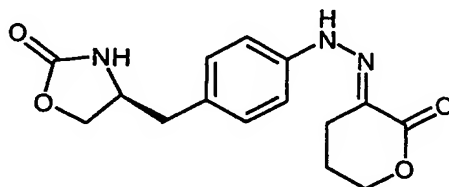
5. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado por el hecho de que dicha etapa e) se lleva a cabo en dos pasos:

e-i) sustitución del grupo hidroxilo del compuesto 15 de fórmula (VI) por un grupo saliente X; y

e-ii) subsiguiente, reacción de sustitución del grupo saliente X con dimetilamina para obtener el compuesto de fórmula (VII).

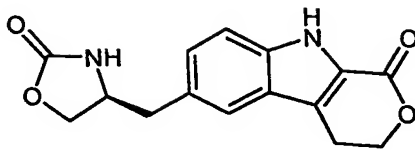
20 6. Procedimiento según la reivindicación 5, caracterizado por el hecho de que dicho grupo saliente X se selecciona entre un átomo de halógeno, un grupo mesilato o un grupo tosilato.

25 7. Intermedio de síntesis de fórmula (IV):



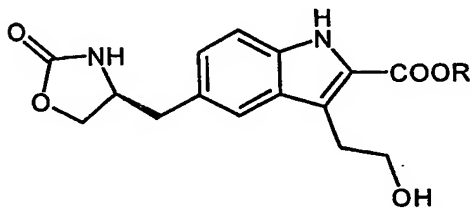
(IV)

8. Intermedio de síntesis de fórmula (V):



(V)

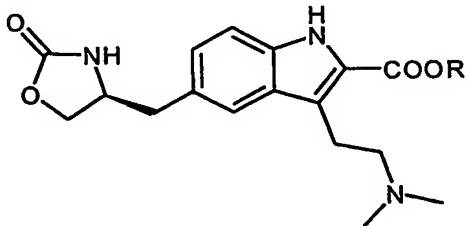
9. Intermedio de síntesis de fórmula (VI):



(VI)

donde R significa alquilo C1-C4 lineal o ramificado.

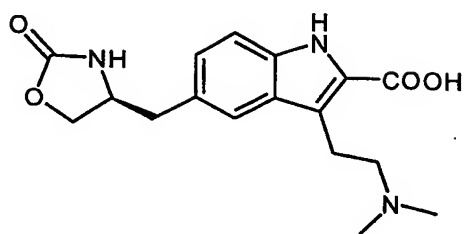
10. Intermedio de síntesis de fórmula (VII):



(VII)

donde R significa alquilo C1-C4 lineal o ramificado.

11. Intermedio de síntesis de fórmula (VIII):



(VIII)

VERIFICATION OF TRANSLATION

I undersigned, Ms. Montse LOPEZ

Of C. Consell de Cent, 322; 08007 Barcelona; Spain

declare as follows:

1. That I am well acquainted with both the English and Spanish languages, and
2. That the attached document is a true and correct translation into English made by me to the best of my knowledge and belief of:

The Spanish patent n° P-200201873, being the priority of the PCT/IB03/03536, filed on August 07, 2002

Barcelona, February 22, 2005

Signature of Translator: _____



SPANISH PATENTS AND TRADEMARKS OFFICE

[Stamp bearing: Files-Association of Industrial Property Agents]

APPLICATION NUMBER
P200201873

INSTANCE OF APPLICATION FOR:

☒ PATENT OF INVENTION

☐ UTILITY MODEL

DATE AND HOUR OF FILING AT THE O.E.P.M.
07 August 2002

(2) <input type="checkbox"/> ADDITIONAL APPLICATION <input type="checkbox"/> DIVISIONAL APPLICATION <input type="checkbox"/> CHANGE OF MODALITY <input type="checkbox"/> TRANSFORMATION <input type="checkbox"/> EUROPEAN APPLICATION	(3) PRINCIPAL OR ORIGINAL FILE MODALITY APPLICATION NUMBER FILING DATE / / MODALITY APPLICATION NUMBER FILING DATE / /	DATE AND HOUR OF FILING IN A PLACE OTHER THAN THE O.E.P.M. (4) PLACE OF FILING CODE BARCELONA 08
---	--	---

(5) APPLICANT (S) SURNAME OR JURIDICAL DENOMINATION	NAME	NATIONALITY	COUNTRY CODE	D.N.I.
VITA-INVEST, S.A.		SPANISH	ES	A08450538

(5) PARTICULARS OF THE FIRST APPLICANT

ADDRESS: C. Fontsa, 12-14

TOWN: SANT JOAN DESPI

PROVINCE: BARCELONA

COUNTRY OF RESIDENCE: SPAIN

NATIONALITY: Spanish

PHONE | |

POST CODE 08970

COUNTRY CODE |ES|

NATION CODE |ES|

(7) INVENTOR (S)	(8) <input type="checkbox"/> THE APPLICANT IS THE INVENTOR <input checked="" type="checkbox"/> THE APPLICANT IS NOT THE INVENTOR OR SOLE INVENTOR	(9) WAY OF OBTENTION OF RIGHTS <input checked="" type="checkbox"/> EMPLOYER (S) <input type="checkbox"/> CONTRACT <input type="checkbox"/> SUCCESSION
SURNAMES	NAME	NATIONALITY CODE
ARMENGOL ASPARO	MONTSERRAT	SPANISH ES
DALMASES BARJOAN	PERE	SPANISH ES

(9) TITLE OF THE INVENTION

PROCESS FOR PREPARING A PHARMACEUTICALLY ACTIVE COMPOUND

(11) MICROBIOLOGICAL DEPOSIT ☐ YES ☐ NO

(12) OFFICIAL EXHIBITIONS: PLACE PLACE DATE

(13) PRIORITY DECLARATIONS	COUNTRY OF ORIGIN	CODE	NUMBER	DATE

(14) THE APPLICANTS REQUEST THE EXEMPTION OF THE PAYMENT OF TAXES PROVIDED IN ART. 162 L.P. ☐ YES ☐ NO

(15) REPRESENTATIVE	SURNAMES: PONTI SALES	NAME CODE Adelaida 388/3
ADDRESS C. Consell de Cent, 322	TOWN Barcelona	PROVINCE POSTAL CODE Barcelona 08007

(16) LIST OF ANNEXED DOCUMENTS	<input checked="" type="checkbox"/> SPECIFICATION N° OF PAGES 19 <input checked="" type="checkbox"/> CLAIMS N° OF PAGES 6 <input type="checkbox"/> DRAWINGS N° OF PAGES <input checked="" type="checkbox"/> ABSTRACT <input type="checkbox"/> PRIORITY DOCUMENT <input type="checkbox"/> TRANSLATION OF PRIORITY DOCUMENT	<input type="checkbox"/> REPRESENTATION FORM <input type="checkbox"/> PROOFS <input checked="" type="checkbox"/> RECEIPT OF PAYMENT OF TAXES <input type="checkbox"/> SHEET OF COMPLEMENTARY INFORMATION <input checked="" type="checkbox"/> OTHER Magnetic support	SIGNATURE OF THE OFFICIAL Adelaida Ponti Sales Member number 320 SIGNATURE OF THE APPLICANT OR REPRESENTATIVE Adelaida Ponti Sales Associate no. 320
--------------------------------	--	---	--

NOTIFICATION OF PAYMENT OF THE GRANT FEES

To the Director of the Spanish Patents and Trademarks Office
 informacion@oeppm.es
 www.oeppm.es

C/Panamá 1, 28071 MADRID

ABSTRACT AND GRAPHIC

ABSTRACT

PROCESS FOR PREPARING A PHARMACEUTICALLY ACTIVE COMPOUND

In particular, zolmitriptan or a pharmaceutically acceptable salt thereof, which includes a) Preparation of the diazonium salt of the aniline hydrochloride (II); followed by reduction and acidification to give hydrazine (III); b) *In situ* Reaction of the hydrazine hydrochloride (III) with α -keto- δ -valerolactone, to give the hydrazone (IV); c) Fischer indole synthesis of the hydrazone (IV), to give the pyranoindolone of formula (V); d) Transesterification of the pyranoindolone (V) to provide the compound (VI), in which R means a straight or branched C1-C4 alkyl; e) Conversion of the hydroxyl group of the compound (VI) into dimethylamino to give the indolecarboxylate (VII), in which R means a straight or branched C1-C4 alkyl; f) Saponification of the 2-carboalkoxy group of the compound (VII), to provide indolecarboxylic acid (VIII); g) Decarboxylation of the indolecarboxylic acid (VIII), to provide zolmitriptan and, eventually, to provide a pharmaceutically acceptable salt thereof.

APPLICATION OF PATENT OF INVENTION

NUMBER	PRIORITY PARTICULARS DATE	COUNTRY
APPLICANT(S) VITA-INVEST, S.A. ADDRESS: C. Fontsa, 12-14 08970 SANT JOAN DESPI, BARCELONA, SPAIN		
INVENTOR(S) MONTSERRAT ARMENGOL ASPARO, PERE DALMASES BARJOAN		
INT. CL ⁷	GRAPHIC	
TITLE OF THE INVENTION PROCESS FOR PREPARING A PHARMACEUTICALLY ACTIVE COMPOUND		
ABSTRACT PROCESS FOR PREPARING A PHARMACEUTICALLY ACTIVE COMPOUND In particular, zolmitriptan or a pharmaceutically acceptable salt thereof, which includes a) Preparation of the diazonium salt of the aniline hydrochloride (II); followed by reduction and acidification to give hydrazine (III); b) <i>In situ</i> Reaction of the hydrazine hydrochloride (III) with α - keto- δ -valerolactone, to give the hydrazone (IV); c) Fischer indole synthesis of the hydrazone (IV), to give the pyranoindolone of formula (V); d) Transesterification of the pyranoindolone (V) to provide the compound (VI), in which R means a straight or branched C1-C4 alkyl; e) Conversion of the hydroxyl group of the compound (VI) into dimethylamino to give the indolecarboxylate (VII), in which R means a straight or branched C1-C4 alkyl; f) Saponification of the 2-carboalkoxy group of the compound (VII), to provide indolecarboxylic acid (VIII); g) Decarboxylation of the indolecarboxylic acid (VIII), to provide zolmitriptan and, eventually, to provide a pharmaceutically acceptable salt thereof.		

PROCESS FOR PREPARING A PHARMACEUTICALLY ACTIVE COMPOUND

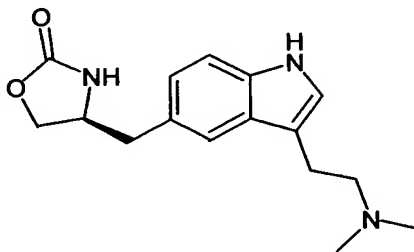
5 Field of the invention

This invention relates to a new process for preparing a pharmaceutically active compound. In particular, it relates to a process for preparing zolmitriptan.

10

Background of the invention

Patent ES 2104708 discloses a class of compounds with special agonism through the 5-HT₁-like receptors and excellent absorption following oral administration. These
15 properties make the compounds particularly useful in the treatment of migraine, cluster headache and headache associated with vascular disorders. One of the preferred compounds of that patent is (S)-4-[3-(2-dimethylaminoethyl)-1H-indol-5-ylmethyl]-1,3-oxazolidin-2-
20 one, known under the INN zolmitriptan, of formula (I):



(I)

25

The aforesaid patent describes the preparation of zolmitriptan by Fischer indole synthesis, using the corresponding phenyl hydrazine with an aldehyde. Said
30 process nevertheless requires a stage of column

purification of the end product, as well as the use of toxic reagents such as tin chloride for preparing the hydrazine, while it has an overall yield of only 18%.

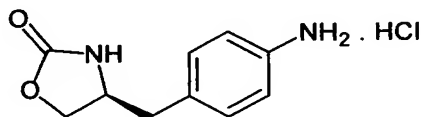
5 Later, European patent EP 843672 describes optimised preparation of the intermediate (S)-4-(4-aminobenzyl)-1,3-oxazolidin-2-one in a one pot process (that is, without isolating the intermediates) and preparation of the zolmitriptan on the basis of this
10 intermediate in a second one pot process which includes the formation of the diazonium salt of the intermediate, followed by the Fischer reaction (by addition of 4,4-diethoxy-N,N-dimethylbutylamine). However, this patent does not quote the yield of zolmitriptan obtained. As a
15 result, this applicant has carried out that procedure in order to reproduce and quantify it. The end product was obtained with yields of the order of 30% and with high impurity content due to the one pot reaction. It is therefore a process not applicable at industrial scale,
20 either in terms of yield or of impurities.

Description of the invention

A first aspect of the present invention is to provide a new process for preparing zolmitriptan or a
25 pharmaceutically acceptable salt thereof, which comprises the following stages:

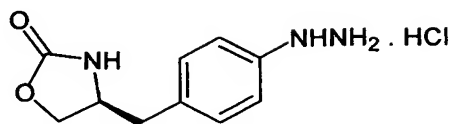
a) Preparation of the diazonium salt of the aniline hydrochloride of formula (II)

30



(II)

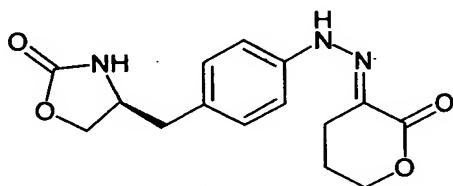
followed by reduction and acidification to give the hydrazine of formula (III):



5

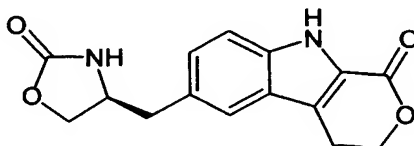
(III)

b) *In situ* reaction of the hydrazine hydrochloride of formula (III) with α -keto- δ -valerolactone to give the 10 hydrazone of formula (IV):



(IV)

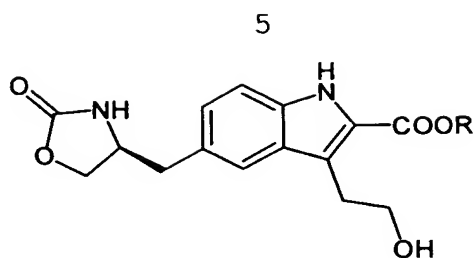
15 c) Fischer indole synthesis of the hydrazone of formula (IV) to give the pyranoindolone of formula (V):



(V)

20

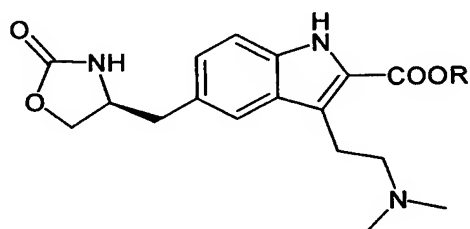
d) Transesterification of the pyranoindolone of formula (V), to provide the compound of formula (VI):



(VI)

in which R represents a straight or branched C1-C4 alkyl chain;

e) Conversion of the hydroxyl group of the compound of formula (VI) into dimethylamino, to give the indolecarboxylate of formula (VII):

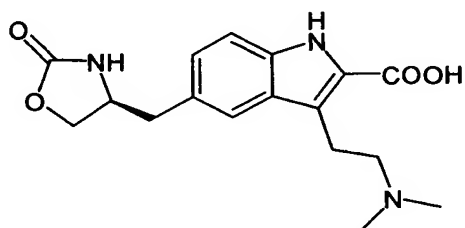


10

(VII)

in which R represents a straight or branched C1-C4 alkyl chain;

15 f) Saponification of the 2-carboalkoxy group of the compound of formula (VII), to provide the indolecarboxylic acid of formula (VIII):



(VIII)

20

g) Decarboxylation of the indolecarboxylic acid of formula (VIII), to provide zolmitriptan and, eventually, to prepare a pharmaceutically acceptable salt thereof.

Following, each of the steps of the general process for preparing zolmitriptan will be described in more detail.

10

Preparation of the diazonium salt of the aniline hydrochloride of formula (II), in stage a), is carried out by treating this compound with sodium nitrite and hydrochloric acid at low temperature. Subsequent reduction thereof is effected with an alkaline metal sulphite followed by acidification to give the hydrazine of formula (III).

Reaction of the hydrazine hydrochloride of formula (III) with α -keto- δ -valerolactone, in stage b), is carried out in aqueous medium at a temperature between 10°C and 80°C, preferably at room temperature, and at a pH between 0.1 and 4, preferably at pH 1. The product is isolated by conventional methods.

25

Stage c), to prepare the compound of formula (V), can be carried out at room temperature in a solution of dry hydrogen in acetic acid, and then the compound isolated by conventional methods.

30

The transesterification reaction of stage d) can then be carried out in an alcoholic solution, preferably methanol, and in the presence of an acid, preferably methanesulphonic acid. The product is isolated by conventional methods.

Alternatively, stage c) and stage d) can be carried out as a one pot reaction (that is, without isolating intermediates). In this case the Fischer indole synthesis of the hydrazone of formula (IV) followed by
5 transesterification is carried out under conditions similar to those described in patent GB 1189064 for preparing carboalkoxy-indoles. It is thus preferably carried out in a solution of dry hydrogen chloride in a straight or branched C1-C4 alcohol chain (such as
10 methanol, ethanol, etc.). The reaction can be carried out at a temperature between 0°C and 80°C, preferably between 60°C and 80°C, to prepare the compound of formula (VI), which is isolated by conventional methods.

15 Conversion of the hydroxyl group of the compound of formula (VI) into a dimethylamino group, in stage e), is carried out preferably by substituting the hydroxyl group by a leaving group X and subsequent substitution reaction of the leaving group X with dimethylamine.
20 Preferably, X is a halogen atom, a mesylate group (OMs) or a tosylate group, a tosylate group being most preferable.

The replacement of the hydroxyl group of the compound of formula (VI) by a leaving group X can be
25 carried out by reacting it with mesyl chloride or tosyl chloride or by replacing said hydroxyl by a halogen, using conventional halogenating reagents. It is carried out preferably by reaction with tosyl chloride. Thus, when X= OTs, the reaction is carried out in a suitable solvent,
30 such as dichloromethane or toluene, in the presence of pyridine and of 4-(dimethylamino)pyridine as catalyst, and when X= OMs, the reaction is carried out in a suitable solvent, such as tetrahydrofuran, in the presence of triethylamine as catalyst. The reaction can be carried out
35 at a temperature between 0°C and 50°C, preferably at room temperature. The product is isolated by conventional

methods.

In the case of the tosylates, the substitution reaction of the leaving group X with dimethylamine takes place under particularly gentle conditions. This reaction is carried out in an alcoholic solution or in an aqueous solution, at a temperature between 0°C and 100°C, preferably at 50°C. The product is isolated by conventional methods.

10

The saponification of the 2-carboalkoxy group of the compound of formula (VII), of stage f), is carried out in alkaline medium, preferably in an alcoholic solution of potassium hydroxide, and at a temperature between 20°C and 15 100°C, preferably at reflux temperature. The product is isolated by conventional methods.

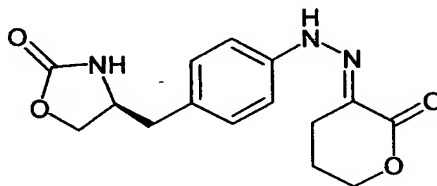
The decarboxylation of the indolecarboxylic acid of formula (VIII), of stage g), is carried out in the presence of an inert solvent of high boiling point and a suitable catalyst, in an inert atmosphere and at a temperature between 180°C and 250°C. Preferably, the solvent is quinoline or a mixture of quinoline and an organic solvent such as triethylene glycol dimethyl ether, 25 diphenyl ether, etc. Catalysts can be chosen from powdered copper, cuprous oxide, cuprous chloride, cupric chromite, copper pentafluorophenyl or the cupric salt of the compound of formula (VIII) used in a molar proportion between 5% and 10% in relation to the compound of formula 30 (VIII). The inert atmosphere can be created by stream of dry nitrogen. The reaction is preferably carried out at 200°C. The product is isolated by conventional methods.

The initial products for carrying out the process 35 described above can be obtained as indicated below.

The aniline hydrochloride of formula (II) can be obtained by reduction of the corresponding nitro derivative, as described in patent ES 2104708, and the α -keto- δ -valerolactone can be obtained by decarboxylation of 5 α -ethoxyalyl- γ -butyrolactone in 2N H_2SO_4 at reflux.

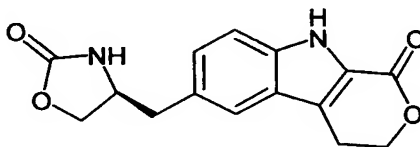
The present invention also relates to the synthesis intermediates useful for preparing zolmitriptan.

10 A second aspect of the present invention is the synthesis intermediate of formula (IV):



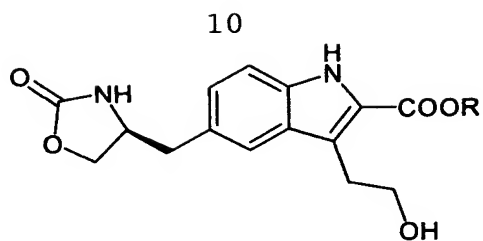
(IV)

A third aspect of the present invention is the
15 synthesis intermediate of formula (V):



(V)

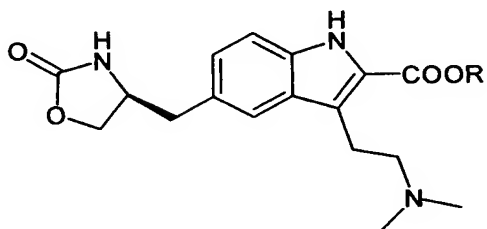
20 A fourth aspect of the present invention is a synthesis intermediate of formula (VI):



(VI)

in which R represents a straight or branched C1-C4 alkyl
5 chain.

A fifth aspect of the present invention is a
synthesis intermediate of formula (VII):

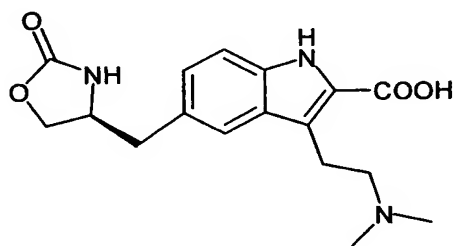


10

(VII)

in which R has the meaning defined above.

A sixth aspect of the present invention is the
15 intermediate synthesis intermediate of formula (VIII):



(VIII)

The aforesaid synthesis intermediates of formula (IV), (V), (VI), (VII) and (VIII) are useful for the synthesis of zolmitriptan, although their use for synthesis of other products likewise forms part of the scope of protection of the present invention.

The stages described above in the general process for providing zolmitriptan can therefore be considered independent processes for preparing the intermediate synthesis products, isolating the intermediate product where necessary.

There follows a description of these stages as independent procedures for preparing each one of the synthesis intermediates.

- A first process relates to preparation of the intermediate of formula (IV) by reaction of the hydrazine hydrochloride of formula (III) with α -keto- δ -valerolactone, in accordance with stage b) of the first aspect of the invention.
- A second process relates to preparation of the intermediate of formula (V) by Fischer indole synthesis of the hydrazone of formula (IV), in accordance with stage c) of the first aspect of the invention.
- A third process relates to preparation of the intermediate of formula (VI), by transesterification of the pyranoindolone of formula (V), in accordance with stage d) of the first aspect of the invention.
- A fourth process relates to preparation of the intermediate of formula (VII), by conversion of the hydroxyl group of the compound of formula (VI) into

dimethylamino, in accordance with stage e) of the first aspect of the invention.

- A fifth process relates to preparation of the intermediate of formula (VIII), by saponification of the 2-carboalkoxy group of the intermediate of formula (VII), in accordance with stage f) of the first aspect of the invention.

For a better understanding of what is outlined some examples are included which, in a non-restrictive manner, show practical cases of embodiment of the invention.

EXAMPLES OF SYNTHESIS

15

Example 1: (S)-4-{4-[N'-(2-Oxotetrahydropyran-3-
iliden)hidrazino]benzyl}-1,3-oxazolidin-2-one

A solution of 2.8 g (40.6 nmoles) of sodium nitrite in 12 ml of water was added slowly to a solution of 9.1 g (39.8 mmols) of (S)-4-(4-aminobenzyl)-1,3-oxazolidyne-2-one hydrochloride in 17 ml of water and 29 ml of concentrated HCl, keeping the reaction temperature below 0°C. The mixture was stirred at this temperature for 15 minutes. Once that time had elapsed the diazonium salt solution was added rapidly to a suspension of 30 g (239 mmols) of sodium sulphite in 106 ml of water precooled to 0°C under nitrogen atmosphere. The red solution was stirred at 0 °C for 10 minutes and then left to reach 65 °C in 1 hour. It was stirred at 65 °C for 30 minutes, and 18.2 ml of concentrated HCl then added. The mixture was stirred at the same temperature under nitrogen atmosphere for 3 hours and then left to cool to room temperature. To this solution was added a solution of 63.7 mmols of α-keto-δ-valerolactone (prepared by

decarboxylation of 11.8 g (63,7 mmoles) of α -ethoxyallyl- γ -butyrolactone in 15.2 ml of 2N H_2SO_4 at reflux) and left under stirring at room temperature for 12 hours. When that time had elapsed the mixture was cooled to 0°C and stirred for one hour. The precipitate formed was filtered, washed with cold water and dried in an hot-air oven at 40°C, giving a white solid which was crystallised from ethanol/water to give 10.5 g (87%) of the title hydrazone as a white solid.

10

M.p. 223.3-224.7 °C.

IR (KBr): 1127 cm^{-1} , 1250 cm^{-1} , 1400 cm^{-1} , 1422 cm^{-1} , 1544 cm^{-1} , 1694 cm^{-1} , 1755 cm^{-1} .

15

1H -NMR(200 MHz, $DMSO-d_6$): 1.99 (m, 2H, γ -lactone); 2.59 (m, 4H, β -lactone and CH_2 -benz.); 3.98 (m, 2H, OCH_2); 4.27 (m, 3H, δ -lactone and $NHCH$); 7.14 (d, 2H, $J=8.4$ Hz, ar); 7.24 (d, 2H, $J=8.4$ Hz, ar); 7.77 (s, 1H, CONH); 10.03 (s, 1H,

20 NH-hydrazone).

^{13}C -NMR(200 MHz, $DMSO-d_6$): 21.3; 24.5; 52.8; 67.5; 68.2; 114.3; 129.5; 130.2; 130.4; 143.0; 158.8; 162.3.

25 **Example 2: (S)-6-(2-Oxo-1,3-oxazolidin-4-ylmethyl)-4,9-dihydro-3H-pyrano-[3,4-b]indol-1-one**

3.8 g (12.5 mmoles) of (S)-4-{4-[N' -(2-oxotetrahydropyran-3-yliden)hydrazine]benzyl}-1,3-oxazolidin-2-one were suspended in 32 ml of a saturated solution of hydrogen chloride in acetic acid. 10 ml of water/ice was added to the reaction mixture and stirred at 0°C for 20 min. The precipitate was filtered, washed with cold water and dried in hot-air oven at 40°C. The residue was crystallised with methanol to yield 3.3 g (92%) of the title indole as a yellow crystalline solid.

M.p. 215-217 °C.

IR (KBr): 1400, 1705, 1733, 3355 cm^{-1} .

^1H -NMR (200 MHz, DMSO-d_6): 2.85 (t, $J=4,8$ Hz, 2H, CH_2 -benz.); 3.09 (t, $J=6.4$ Hz, 2H, δ -lactone); 4.04 (m, 2H, 5 OCH_2); 4.26 (m, 1H, NHCH); 4.62 (t, $J=6.4$ Hz, 2H, γ -lactone); 7.21 (d, $J=8,6$ Hz, 1H, ar); 7.36 (d, $J=8.6$ Hz, 1H, ar); 7.55 (s, ar), 7.81 (s, 1H, CONH); 11.88 (s, 1H, NH-indole).

^{13}C -NMR (200 MHz, DMSO): 21.0; 53.0; 68.2; 69.2; 112.9;
10 121.3; 122.2; 122.6; 124.4; 127.9; 128.3; 137.3; 158.8;
160.5.

Example 3: (S)-3-(2-Hydroxyethyl)-5-(2-oxo-1,3-oxazolidin-4-ylmethyl)-1H-indol-2-carboxylic acid methyl ester

15 To a suspension of 500 mg (1.74 mmoles) of the (S)-6-(2-oxo-1,3-oxazolidin-4-ylmethyl)-4,9-dihydro-3H-pyrano-[3,4-b]indol-1-one in 10 ml of methanol were added 0.12 ml (1.9 mmoles) of methanesulphonic acid. The mixture was left under stirring at the reflux temperature for 3 hours.
20 The solvent was evaporated to dryness under reduced pressure, the residue dissolved with 10 ml of a saturated bicarbonate solution and extracted three times with dichloromethane. The combined organic phases were dried and evaporated to dryness and the evaporated solid
25 recrystallised from ethanol to give 517 mg (93%) of the title ester as a yellow crystalline solid.

M.p. 178-180 °C.

IR (KBr): 1427, 1555, 1695, 1738, 3354 cm^{-1} .

^1H -NMR (200 MHz, DMSO-d_6): 2,85 (m, 2H, CH_2 -benz.); 3.21 (m,
30 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$); 3.60 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$); 3.87 (s, 3H, CH_3);

4.03 (m, 2H, OCH₂); 4.26 (m, 1H, NHCH); 4.67 (t, J=5.2 Hz, 1H, OH); 7.13 (d, J= 8,4 Hz, 1H, ar); 7.33 (d, J=8.4 Hz, 1H, ar); 7.54 (s, 1H, ar); 7.82 (s, 1H, CONH); 11.47 (s, 1H, NH-indole).

5

Example 4: (S)-3-(2-Hydroxyethyl)-5-(2-oxo-1,3-oxazolidin-4-ylmethyl)-1H-indol-2- carboxylic acid ethyl ester

9.5 g (31.3 mmole) of S)-4-{4-[N'-(2-oxotetrahydropyran-3-ilyden)hydrazine]benzyl}-1,3-oxazolidin-2-one were suspended in 76 ml of a 2N solution of hydrogen chloride in absolute ethanol. The mixture was left under stirring at 75 °C for 30 min. The solvent was evaporated to dryness under reduced pressure, 50 ml of a saturated solution of potassium carbonate added, and then extracted three times with 50 ml of dichloromethane. The combined organic phases were dried on anhydrous sodium sulphate and evaporated to dryness. The residue was recrystallised from isopropyl alcohol/heptane to give 9.25 g (89%) of the title indole. The product was recrystallised from methanol to give a yellow crystalline solid.

M.p. 154-156 °C.

IR (KBr): 1244 cm⁻¹, 1688 cm⁻¹, 1744 cm⁻¹, 3300 cm⁻¹.

¹H-NMR (200 MHz, DMSO-d₆): 1.34 (t, J=7.0 Hz, 3H, OCH₂CH₃); 2.84 (m, 2H, CH₂-benz.); 3.20 (m, 2H, CH₂CH₂OH); 3.58 (m, 2H, CH₂CH₂OH); 4.02 (m, 2H, OCH₂); 4.31 (m, 3H, OCH₂CH₃ and NHCH); 4.65 (t, J=5.4 Hz, 1H, OH); 7.12 (dd, J=0.8 and 8.4 Hz, 1H, ar); 7.33 (d, J=8.4 Hz, 1H, ar); 7.52 (s, 1H, ar); 7.81 (s, 1H, CONH); 11.41 (s, 1H, NH-indole).

^{13}C -NMR (200 MHz, DMSO-d_6): 15.0; 29.2; 41.2; 53.7; 60.8; 62.4; 68.8; 113.1; 120.6; 121.5; 124.3; 127.4; 128.1; 128.5; 136.0; 159.4; 162.4.

5 **Example 5: (S)-5-(2-Oxo-1,3-oxazolidin-4-ylmethyl)-3-[(2-toluen-4-sulphonyloxy)ethyl]-1H-indol-2-carboxylic acid ethyl ester**

To a stirred suspension of 4.6 g (13.8 mmoles) of the (S)-3-(2-hydroxyethyl)-5-(2-oxo-1,3-oxazolidin-4-ylmethyl)-1H-indol-2-carboxylic acid ethyl ester in 42 ml of dichloromethane were added 4.2 ml of pyridine, 3.9 g (20.7 mmoles) of tosyl chloride and 170 mg (1.38 mmoles) of dimethylaminopyridine and the stirring continued at room temperature for 20 hours. The reaction mixture was poured over 20 ml of 3N HCl precooled to 0°C and extracted twice with 40 ml of dichloromethane. The combined organic phases were washed with brine, dried on anhydrous sodium sulphate and the solvent evaporated to dryness. The evaporated solid was crystallised with isopropyl alcohol to give 6.4 g (95%) of the title compound as a white crystalline solid.

M.p. 166.4-168.2 °C.

IR(KBr): 1154 cm^{-1} , 1238 cm^{-1} , 1312 cm^{-1} , 1705 cm^{-1} , 1722 cm^{-1} , 1766 cm^{-1} .

^1H -NMR(200 MHz, DMSO-d_6): 1.28 (t, $J=72$ Hz, 3H, OCH_2CH_3); 2.37 (s, 3H, CH_3); 2.82 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OTs}$); 3.32 (t, $J=6,4$ Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{-benz.}$); 4.00 (m, 3H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OTs}$ and NHCH); 4.25 (4H, m, OCH_2CH_3 and OCH_2); 7.13 (d, $J=8,4$ Hz, 1H, ar); 7.38 (m, 6H, ar); 7.82 (s, 1H, CONH); 11.56 (s, 1H, NH-indole).

^{13}C -NMR (200 MHz, DMSO-d_6): 14.3; 21.2; 24.3; 40.6; 53.11; 60.4; 68.2; 70.4; 112.6; 116.5; 120.4; 126.9; 127.3; 127.6; 127.8; 129.9; 132.2; 135.2; 144.7; 158.8; 161.4.

5 **Example 6: (S)-3-(2-Dimethylaminoethyl)-5-[2-oxo-1,3-oxazolidin-4-ylmethyl]-1H-indol-2-carboxylic acid ethyl ester**

A stirred suspension of 5 g (10,3 mmoles) of (S)-5-(2-oxo-1,3-oxazolidin-4-ylmethyl)-3-[(2-toluen-4-sulphoniloxy)ethyl]-1H-indol-2-carboxylic acid ethyl ester in 30 ml of a 2N solution of dimethylamine in ethanol was stirred at 50°C for 20 hours in a closed reactor. The solvent was evaporated to dryness, the residue dissolved in 20 ml of 2N HCl and washed three times with 15 ml of dichloromethane. The washed aqueous phase was cooled and adjusted to pH 12 with a 40% sodium hydroxide solution and extracted three times with 20 ml of dichloromethane. The combined organic phases were washed with brine and dried on anhydrous sodium sulphate. The solvent was evaporated to dryness and the residue recrystallised from ethyl acetate to give 3.4 g (91%) of the title dimethylamine as a yellow solid.

M.p. 67-70 °C.

IR (KBr): 1333 cm^{-1} , 1711 cm^{-1} , 1745 cm^{-1} .

25 ^1H -NMR (200 MHz, DMSO-d_6): 1.35 (t, $J=7,0$ Hz, 3H, OCH_2CH_3); 2.23 (s, 6H, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$); 2.45 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$); 2.86 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$); 3.18 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{-benz.}$); 4.05 (m, 2H, OCH_2); 4.34 (m, 3H, OCH_2CH_3 and NHCH); 7.14 (dd, $J=1,2$ and 8.4 Hz, 1H, ar); 7.35 (d, $J=8,4$ Hz, 1H, ar); 7.52 (s, 1H, ar); 7.82 (s, 30 1H, CONH); 11.47 (s, 1H, NH-indole).

^{13}C -NMR (200 MHz, DMSO- d_6): 14.5; 22.5; 40.9; 45.2; 53.1; 60.2; 60.3; 68.1; 112.5; 120.7; 121.1; 123.5; 126.9; 127.5; 127.6; 135.5; 158.8; 161.9.

5

Example 7: (S)-3-(2-Dimethylaminoethyl)-5-(2-oxo-1,3-oxazolidin-4-ylmethyl)-1H-indol-2-carboxylic acid

To a solution of 1.4 g (24.9 mmoles) of KOH in 30 ml of ethanol was added 2.8 g (7.8 mmoles) of (S)-3-(2-dimethylaminoethyl)-5-[2-oxo-1,3-oxazolidin-4-ylmethyl]-1H-indol-2-carboxylic acid ethyl ester. The resulting solution was heated at reflux temperature for one hour. It was cooled and the solvent evaporated to dryness. The residue was dissolved in 6 ml of water and washed three times with 10 ml of dichloromethane. The aqueous solution was cooled to 5°C, adjusted to pH 6 with glacial acetic acid, stirred for 30 minutes at that temperature and the water evaporated to dryness. The residue was redissolved in 30 ml of water and 5 g of ionic exchange resin (Dowex 50WX8-400) added. The mixture was left under stirring at room temperature for 24 hours. The resin was filtered and it was washed with water. For desorption the resin was suspended with 20 ml of a 10% aqueous solution of ammonia and stirred at room temperature for 5 hours. Once that time had elapsed it was filtered and washed with water. The water was evaporated to dryness under reduced pressure to give 7.75 g (94%) of the title acid as a yellow crystalline solid.

30

M.p. 230 °C.

IR (KBr): 1342 cm^{-1} , 1403 cm^{-1} , 1587 cm^{-1} , 1739 cm^{-1} , 3430 cm^{-1} .

¹H-NMR (200 MHz, DMSO-d₆): 2.47 (s, 6H, N(CH₃)₂), 2.87 (m, 4H, CH₂CH₂N), 3.27 (m, 2H, CH₂-benz.); 4.03 (m, 2H, OCH₂); 4.27 (m, 1H, NHCH), 6.98 (d, J=8,0 Hz, 1H, ar), 7.27 (d, J=8,0 Hz, 1H, ar), 7.41 (s, 1H, ar); 7.83 (s, 1H, CONH), 10.95 (s, 1H, NH-indole).

¹³C-NMR (200 MHz, DMSO-d₆): 21.15; 43.7; 53.3; 59.7; 68.2; 112.1; 113.2; 119.7; 124.4; 126.4; 128.1; 132.2; 134.0; 158.9; 166.2.

Example 8: (S)-4-[3-(2-Dimethylaminoethyl)-1H-indol-5-ylmethyl]-1,3-oxazolidin-2-one

1 g (3.02 mmoles) of the (S)-3-(2-dimethylaminoethyl)-5-(2-oxo-1,3-oxazolidin-4-ylmethyl)-1H-indol-2-carboxylic acid was suspended in 10 ml of dry quinoline. 20 mg of cuprous oxide was added and the stirred suspension heated to 200 °C under dry nitrogen stream. The reaction mixture was kept at this temperature until no more CO₂ was released (15-20 min.). It was left to cool to room temperature and the reaction mixture filtered through decalite. The filtrate was concentrated by vacuum distillation of the solvent, providing a residue which was dissolved with a succinic acid solution and washed three times with 15 ml of dichloromethane. The washed aqueous phase was cooled, the pH adjusted to 12 with a 40% sodium hydroxide solution and extracted three times with 20 ml of dichloromethane. The combined organic phases were dried on anhydrous sodium sulphate and evaporated to dryness. The residue was recrystallised with isopropyl alcohol to give 780 mg (90%) of zolmitriptan as a white solid.

35

M.p. 138-140 °C.

IR (KBr): 1237 cm^{-1} , 1443 cm^{-1} , 1743 cm^{-1} .

^1H -NMR (200 MHz, CDCl_3): 2.34 (s, 6H, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$), 2.67 (m,
5 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$), 2.93 (t, 4H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$ and $\text{CH}_2\text{-benz.}$), 4.14
(m, 2H, OCH_2), 4.43 (m, 1H, NHCH); 5.60 (ba, 1H, NH-
indole); 6.94 (dd, $J=1,2$ and 8.6 Hz, 1H, ar); 7.01 (d,
 $J=1,2$ Hz, 1H, ar); 7.28 (d, $J=8.6$ Hz, 1H, ar), 7.37 (s,
1H, ar), 8.49 (s, 1H, CONH).

10

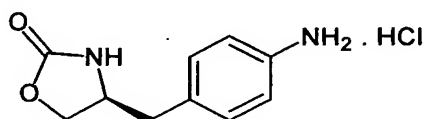
^{13}C -NMR (200 MHz, CDCl_3): 23,5; 41,6; 45,3; 54,3; 60,1;
67,7; 111,6; 113,8; 118,8; 122,4; 122,7; 126,4; 127,8;
135,4; 159,3.

15

C L A I M S

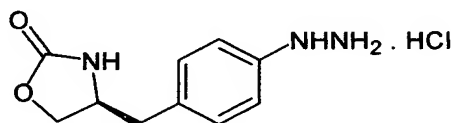
1. Process for preparing a pharmaceutically active
5 compound, zolmitriptan, or a pharmaceutically acceptable
salt thereof, **characterised** in that it comprises the
following stages:

a) Preparation of the diazononium salt from the
10 aniline hydrochloride of formula (II)



(II)

15 followed by reduction and acidification to give the
hydrazine of formula (III):

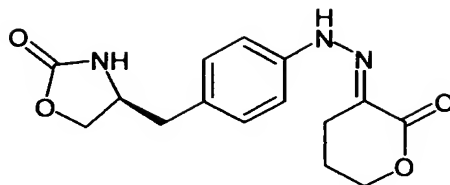


(III)

20

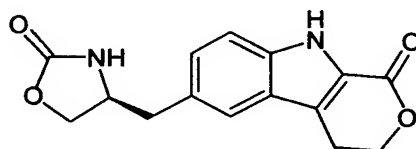
b) *In situ* reaction of the hydrazine hydrochloride
of formula (III) with α -keto- δ -valerolactone, to give the
hydrazone of formula (IV):

22



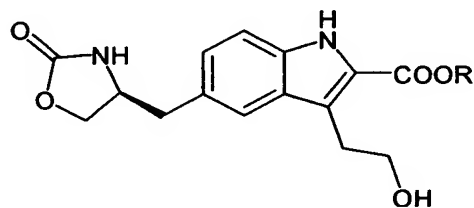
(IV)

c) Fischer indole synthesis of the hydrazone of 5 formula (IV), to give the pyranoindolone of formula (V):



(V)

10 d) Transesterification of the pyranoindolone of formula (V), to provide the compound of formula (VI):

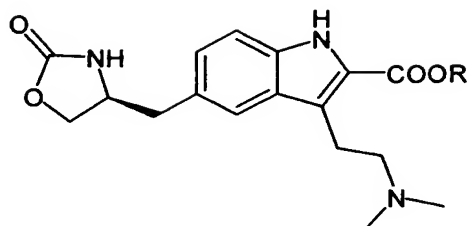


(VI)

15

in which R represents a straight or branched C1-C4 alkyl chain;

20 e) Conversion of the hydroxyl group of the compound of formula (VI) into dimethylamino, to give the indolecarboxylate of formula (VII):

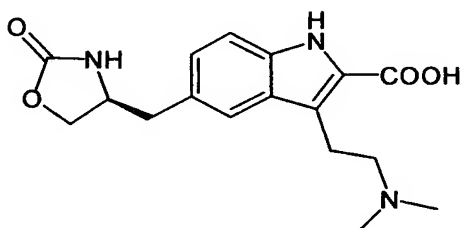


(VII)

5

in which R represents a straight or branched C1-C4 alkyl chain;

f) Saponification of the 2-carboalkoxy group of the compound of formula (VII), to give the indolecarboxylic acid of formula (VIII):



15

(VIII)

g) Decarboxylation of the indolecarboxylic acid of formula (VIII), to give zolmitriptan and,

eventually, the preparation of a pharmaceutically acceptable salt thereof.

2. Process as claimed in Claim 1, characterised in that said stage c) is carried out in a solution of dry hydrogen chloride in acetic acid.

3. Process as claimed in Claim 1, characterised in that said stages c) and d) are carried out in a one pot reaction.

5

4. Process as claimed in Claim 1 and Claim 3, characterised in that said stages c) and d) are carried out in a solution of dry hydrogen chloride in a straight or branched C1-C4 alcohol chain.

10

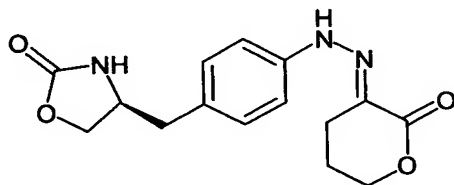
5. Process as claimed in Claim 1, characterised in that said stage e) is carried out in two steps:

e-i) replacement of the hydroxyl group of the compound of formula (VI) by a leaving group X; and

15 e-ii) subsequent substitution reaction of the leaving group X with dimethylamine to provide the compound of formula (VII).

6. Process as claimed in Claim 5, characterised in that said leaving group X is chosen between an atom of halogen, a mesylate group or a tosylate group.

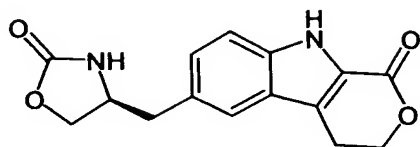
7. Synthesis intermediate of formula (IV):



25

(IV)

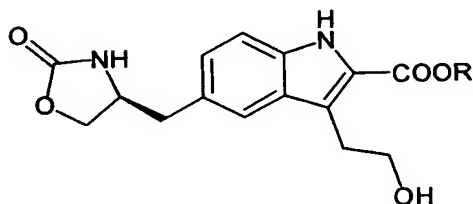
8. Synthesis intermediate of formula (V):



(V)

5

9. Synthesis intermediate of formula (VI):

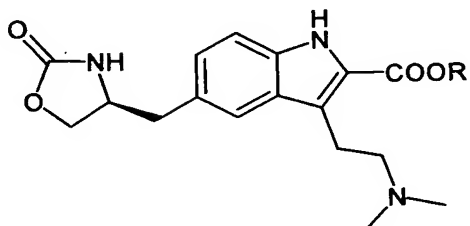


(VI)

10

where R represents a straight or branched C1-C4 alkyl
15 chain.

10. Synthesis intermediate of formula (VII):



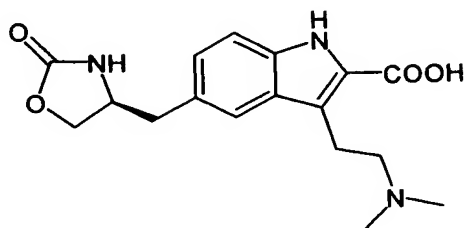
(VII)

20

where R represents a straight or branched C1-C4 alkyl chain.

11. Synthesis intermediate of formula (VIII):

5



(VIII)

10